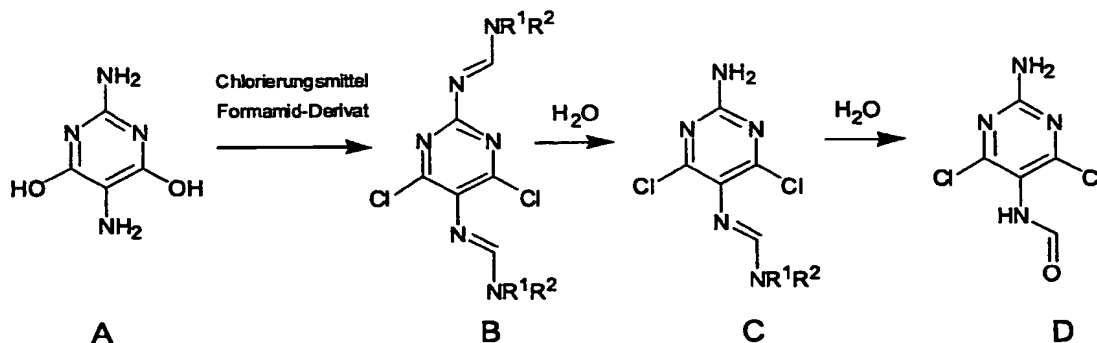


- 1 - AP20 Rec'd PCT/PTO 12 JUL 2006

**Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin****Beschreibung**

2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin stellt ein wertvolles Zwischenprodukt für die Herstellung von Purinderivaten dar, wie sie z.B. als pharmazeutische Wirkstoffe bei der Behandlung von viralen Erkrankungen, z.B. bei der Bekämpfung von AIDS, Anwendung finden. Ein derartiges Medikament sowie Wege zu dessen Herstellung wurde ausführlich beschrieben (vgl. Susan M. Daluge et. al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 19(1&2), 297-327 (2000)).

Wege für die Synthese von 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin sind entsprechend dem Stand der Technik bereits beschrieben. Den bekannten Verfahren liegt das Prinzip zugrunde, dass 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin (bzw. ein Salz desselben) mit einem chlorierenden Agens und einem Formamid und/oder einem Reagens vom Vilsmeier-Typ umgesetzt wird. Dabei werden die in ungeschützter Form zu Nebenreaktionen neigenden Aminogruppen als Formamidine geschützt, die Hydroxygruppen chloriert und in nachfolgenden Schritten die Schutzgruppen partiell oder vollständig wieder abgespalten. Die gesamte Synthesesequenz lässt sich mit folgendem Schema verdeutlichen:



Diese Reaktion wird in der Patentliteratur bereits ausführlich behandelt. Beispielsweise wird gemäß US 6,552,193 die Umsetzung von 2,5-Diamino-

- 2 -

4,6-dihydroxypyrimidin-Hemisulfat A mit Chloromethylen-dimethylammoniumchlorid (Vilsmeier-Reagens) in Chloroform zu B ( $R^1, R^2 = CH_3$ ) in 81 %iger Ausbeute, dessen Hydrolyse zu C in 95 %iger Ausbeute sowie die Weiterreaktion von C zu 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin D in einem Phosphat-Puffer mit 68 % Ausbeute beschrieben. Die Gesamt-Ausbeute über alle 3 Stufen beträgt 52 %. Gemäß der Lehre aus US 6,552,193 ist für den ersten Reaktionsschritt (die Chlorierung) ein inertes Lösemittel, z. B. Dichlormethan, Chloroform oder Dichlorethan erforderlich.

US 5,663,340 bzw. EP 684 236 beschreiben die Chlorierung von A mit Phosphoroxychlorid in Gegenwart von Dimethylformamid unter Verwendung eines inerten Lösemittels (beispielhaft genannt sind Toluol, Xylol, Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan, Chlorbenzol) unter Bildung von B ( $R^1, R^2 = CH_3$ ) und Weiterreaktion zu C (ohne Isolierung von B) in 85 %iger Ausbeute. Die Umsetzung von C zu D erfolgt in Gegenwart von wässriger Propionsäure in 64 %iger Ausbeute. Die Gesamt-Ausbeute beträgt somit 54 %.

Diese genannten Verfahren gemäß dem Stand der Technik erfüllen zwar ihren Zweck, 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin D als Zwischenprodukt zur Herstellung antiviraler Pharmazeutika zur Verfügung zu stellen, offenbaren jedoch deutliche Nachteile. Für den Chlorierungsschritt a) werden erhebliche Mengen an chlorierten und/oder aromatischen Lösemitteln verwendet. Dies ergibt eine ungünstige Raum-Zeit-Ausbeute sowie eine erhebliche Umweltbelastung. Die aus dem Chlorierungsschritt erhaltenen salzhaltigen Abwässer müssen entsorgt werden, für den abschließenden Hydrolyseschritt von C zu D muss jedoch erneut ein Reagens (Phosphat-Puffer bzw. Propionsäure) eingesetzt werden.

Zudem ist aus dem Stand der Technik - trotz einiger Versuche mit "Eintopf-Varianten"- nicht ersichtlich, dass ein direktes Verfahren zur Herstellung von D aus A ohne Isolierung der Zwischenprodukte möglich sein könnte. All

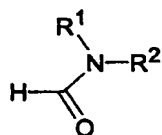
- 3 -

diese Faktoren erhöhen die Mengen der eingesetzten Rohstoffe und der zu entsorgenden Reststoffe, verschlechtern die Raum-Zeit-Ausbeute in der Produktion und führen zusätzlich zu einer erheblichen Umweltbelastung.

- 5 Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und umweltfreundliches Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin aus 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin oder einem Salz desselben mit hohen Raum-Zeit-Ausbeuten zu entwickeln. Zusätzlich sollte das Verfahren so vereinfacht werden, dass auf die Isolierung von  
10 Zwischenprodukten verzichtet werden kann (Eintopf-Reaktion).

Die Aufgabe der Erfindung wurde dadurch gelöst, dass man

- 15 a) das 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin bzw. dessen Salz oder tautomere Formen mit einem Chlorierungsmittel und einem Formamid der Formel (I)



20

(I),

wobei

R¹ und R² unabhängig einen C₁-C₄-Alkylrest bedeuten oder -R¹-R²- für -(CH₂)ₙ- mit n = 4 bis 6 oder -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- stehen, ohne Zusatz eines Lösemittels bei 50 bis 130 °C umsetzt,

- 25 b) das Reaktionsprodukt aus Stufe a) bei 0 bis 100 °C mit Wasser umsetzt sowie mit einer anorganischen Base auf einen pH-Wert von 1,0 bis 6,0 einstellt und  
c) die wässrige Reaktionsmischung aus Stufe b) bei 70 bis 120 °C unter  
30 Hydrolyse zu 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin reagieren lässt.

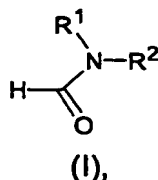
- 4 -

Überraschenderweise wurde nämlich gefunden, dass bei geeigneter Reaktionsführung die Reaktionsmischung im Chlorierungsschritt ohne Lösemittel besser rührbar ist als unter Verwendung eines Lösemittels, und dass aufgrund der Löslichkeitsverhältnisse von Produkt und Nebenprodukten 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin aus dem komplexen Reaktionsgemisch in hoher Reinheit erhalten werden kann.

Als Rohstoff für das erfindungsgemäße Verfahren wird 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin bzw. dessen Salz oder tautomere Formen eingesetzt. Wegen der leichten Oxidierbarkeit der freien Base sind insbesondere das Hemisulfat, das Hydrochlorid-Monohydrat und das wasserfreie Hydrochlorid besonders geeignet. Um unnötigen Reagensverbrauch bzw. unerwünschte Sulfat-Ionen zu vermeiden, wird wasserfreies 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin-Hydrochlorid besonders bevorzugt verwendet.

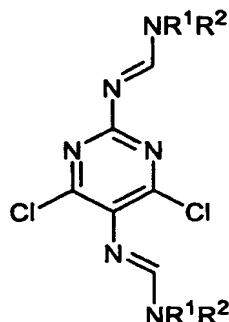
Als Chlorierungsmittel können verschiedene anorganische und organische Reagenzien mit der Funktionalität eines Säurechlorids eingesetzt werden. Beispielhaft seien Phosgen, Oxalylchlorid, Chloromethylen-dimethylammoniumchlorid (Vilsmeier-Reagens), Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid genannt. Als besonders bevorzugt wird Phosphoroxychlorid verwendet.

Das Formamid gemäß Formel (I) dient dazu, die Aminogruppen des Ausgangsstoffs zu formylieren und als Formamidin zu schützen.



Als Zwischenprodukte werden in Stufe a) die 2,5-Diformamidino-4,6-dichlorpyrimidine der Formel (II) erhalten:

- 5 -



(II)

Die jeweiligen Reste  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  werden bei der weiteren Reaktion zum Endprodukt wieder abgespalten, so dass unabhängig vom eingesetzten Amid der Formel I immer dasselbe Endprodukt erhalten wird. Die Reste  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  bedeuten unabhängig voneinander einen  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_4$ -Alkylrest und insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl oder/und n-Butyl. Alternativ können die Reste  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  über eine Einfachbindung verknüpft sein und die Bedeutung  $\text{-(CH}_2)_n\text{-}$  mit  $n = 4$  bis 6 oder  $\text{-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-}$  annehmen. Bevorzugte Amide der Formel (I) sind N,N-Dimethylformamid, N-Formylpyrrolidin, N-Formylpiperidin und N-Formylmorpholin. Besonders bevorzugt ist N,N-Dimethylformamid.

Die molaren Verhältnisse der Reaktanden im Chlorierungsschritt können in weiten Grenzen variiert werden. Bevorzugt werden pro 1 mol 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin 1 bis 5 mol Formamid der Formel (I) eingesetzt. Weiterhin bevorzugt werden 3 bis 7 mol Chlorierungsmittel pro 1 mol 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin eingesetzt. Für den Spezialfall der Verwendung von Phosphoroxychlorid und N,N-Dimethylformamid werden bevorzugt 3 bis 5 mol Phosphoroxychlorid und 1 bis 3 mol N,N-Dimethylformamid pro mol 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin verwendet.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird zuerst das Chlorierungsmittel mit dem Formamid gemischt und erst in einem zweiten

- 6 -

Schritt das 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin gegebenenfalls langsam dosiert bzw. portionsweise zugesetzt. Auf diese Weise wird erreicht, dass das zugesetzte unlösliche 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin laufend zu löslichen Folgeprodukten der Struktur (II) abreagiert, so dass die  
5     Rührbarkeit gewährleistet bleibt.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Chlorierungsmittel vorgelegt. Dann gibt man bei einer Temperatur von 20 bis 100 °C, bevorzugt 40 bis 70 °C das N,N-Dialkylformamid zu und lässt das Reaktionsgemisch  
10     für eine Dauer von 5 bis 180 Minuten bei dieser Temperatur reagieren. Das 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin wird bei einer Temperatur von 50 bis 130 °C, bevorzugt 50 bis 100 °C im Verlauf von 15 Minuten bis 5 Stunden zudosiert. Anschließend erfolgt eine Nachreaktion während 1 bis 30 Stunden bei einer Temperatur von 50 bis 130 °C, bevorzugt 70 bis 110 °C.

15     In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt der Reaktionsschritt a) in einem Temperaturbereich von 70 bis 110 °C.

Der nachfolgende Hydrolyseschritt kann prinzipiell auf zwei verschiedene  
20     Weisen durchgeführt werden. Entweder wird die erforderliche Wassermenge direkt zu der Chlorierungsmischung dosiert. Dies ist vorteilhaft, da kein weiterer Reaktionsbehälter erforderlich ist, hat jedoch den Nachteil einer aufgrund der hohen Wärmeproduktion längeren Dosierzeit. Alternativ kann mit demselben Ergebnis die Chlorierungsmischung zu vorgelegtem Wasser  
25     dosiert werden.

Das zugesetzte bzw. vorgelegte Wasser sollte ausreichen, nach Ende der Hydrolyse eine gut rührbare Reaktionsmischung zu erhalten. Erfahrungsgemäß reichen hierfür 2 bis 5 Liter Wasser pro 1 mol  
30     eingesetztes 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin aus.

Der Hydrolyseschritt b) sollte im Temperaturbereich von 0 bis 100 °C erfolgen. Bevorzugt ist der Bereich von 20 bis 60 °C anzusehen.

- 7 -

Anschließend wird die erhaltene Reaktionsmischung mit einer anorganischen Base auf einen bestimmten pH-Wert eingestellt und auf diese Weise partiell hydrolysiert.

5

Als anorganische Basen sind prinzipiell alle Basen geeignet, die lösliche Chlorid-Salze bilden. Bevorzugt sind Natronlauge, Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kalilauge, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt ist  
10 Natronlauge. Die Menge der zugesetzten Base richtet sich nach dem einzustellenden pH-Wert und beträgt typischerweise 2 bis 3 mol pro mol eingesetztem Chlorierungsmittel.

Der pH-Wert ist von entscheidender Bedeutung, da er die selektive Reaktion  
15 von B über C zu D steuert. Bei falsch gewähltem pH-Wert werden eine reduzierte Ausbeute und/oder unerwünschte Nebenprodukte im Produkt erhalten. Erfindungsgemäß wird der pH auf einen definierten Wert im Bereich zwischen pH 1,0 und 6,0, bevorzugt pH 2,0 bis 5,0, besonders bevorzugt 3,0 bis 4,0 eingestellt, wobei der pH mittels einer Glaselektrode  
20 bei einer Temperatur von 20 °C gemessen wird. Gegebenenfalls kann der pH-Wert im Verlaufe der nachfolgenden Reaktion laufend nachgeregelt werden, indem pH-gesteuert weitere Base zugegeben wird.

Die weitere Reaktion wird durch Erhitzen der wässrigen Mischung auf eine  
25 Temperatur von 70 bis 120 °C, bevorzugt 80 bis 100 °C durchgeführt. Im Verlauf einer Reaktionszeit von 1 bis 20 Stunden bildet sich aus den nicht isolierten Zwischenprodukten das gewünschte Zielprodukt 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin. Dieses ist in der Reaktionsmischung unlöslich und kann mittels dem Fachmann geläufigen Prozessschritten abgetrennt,  
30 gewaschen und getrocknet werden.

Es ist als erfindungswesentlich anzusehen, dass dieser letzte Reaktionsschritt in Abwesenheit - auch von Spuren - eines Lösemittels

- 8 -

erfolgt. Es hat sich nämlich gezeigt, dass dieses das in Wasser unlösliche 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin im Reaktionsgemisch anzulösen vermag, dadurch wird das Pyrimidin für eine weitere Hydrolyse angreifbarer, so dass letztlich reduzierte Ausbeuten und/oder eine Verunreinigung des Produkts mit 2,5-Diamino-4,6-dichlorpyrimidin, dem Folgeprodukt der Hydrolyse, resultieren.

Das erfindungsgemäße Verfahren liefert zufriedenstellende Ausbeuten, die nur wenig unter den Ausbeuten der Verfahren gemäß dem Stande der Technik liegen. Dafür bietet es den Vorteil einer höheren Reinheit des Endprodukts. Aufgrund der erheblich reduzierten Reaktionsvolumina, der eingesparten Lösemittel, Hilfs- und Reststoffe sowie des prozesstechnisch erheblich vereinfachten Verfahrens ergeben sich deutlich günstigere Herstellkosten für 2-Amino-4,6-dichlor-5-formylaminopyrimidin.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung des nach dem erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellten 2-Amino-4,6-dichlor-5-formylaminopyrimidins zur Herstellung von Purinderivaten. Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung des nach dem erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellten 2-Amino-4,6-dichlor-5-formylaminopyrimidins zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen, insbesondere für antivirale Medikamente, z. B. zur Behandlung von AIDS.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Veranschaulichung des gefundenen Verfahrens, ohne die Erfindungsbreite einzuengen.

### Beispiele

#### Beispiel 1

61,33 g (0,40 mol) Phosphoroxychlorid wurden vorgelegt. Bei 50 °C wurden innerhalb von 45 Minuten 18,27 g (0,25 mol) Dimethylformamid zugetropft. Dann wurde auf 70 °C aufgeheizt und innerhalb von 45 Minuten 17,86 g



- 9 -

(0,10 mol) 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin-Hydrochlorid spatelweise zugesetzt. Anschließend wurde auf 90 °C aufgeheizt und 20 Stunden gerührt. Es bildete sich eine dunkle, mäßig viskose, jedoch homogene und gut rührbare Mischung. Es wurde auf 20 °C abgekühlt und unter äußerer  
5 Kühlung mit 200 g Wasser versetzt. Durch Zugabe von 82,03 g 50 %iger Natronlauge wurde der pH von - 0,6 auf 4,0 gestellt, das Reaktionsgemisch auf 90 °C aufgeheizt und 8 Stunden gerührt. Es wurde auf 18 °C abgekühlt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

10 Es wurden 8,28 g reines 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin mit einem Gehalt von 98,7 % erhalten. Die Ausbeute bezogen auf eingesetztes 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin betrug 39,5 %.

#### 15 Beispiel 2

61,33 g (0,40 mol) Phosphoroxychlorid wurden vorgelegt und auf 50 °C aufgeheizt. Innerhalb von 45 Minuten wurden 29,24 g (0,40 mol) Dimethylformamid zugetropft. Dann wurde auf 72 °C aufgeheizt und  
20 innerhalb von 45 Minuten 17,86 g (0,10 mol) 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin-Hydrochlorid zugesetzt. Es wurde auf 90 °C aufgeheizt und 17 Stunden gerührt. Dann wurde auf 20 °C abgekühlt und unter äußerer Kühlung mit 200 g Wasser versetzt. Durch Zugabe von 88,35 g 50 %iger Natronlauge wurde der pH von - 0,5 auf 3,6 gestellt, das Reaktionsgemisch  
25 auf 97 °C aufgeheizt und 4 Stunden gerührt. Es wurde auf 18 °C abgekühlt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

30 Es wurden 7,92 g reines 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin mit einem Gehalt von 97,6 % erhalten. Die Ausbeute bezogen auf eingesetztes 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin betrug 37,4 %.

Beispiel 3 (Vergleich)

180 ml Toluol und 76,7 g (0,5 mol) Phosphoroxychlorid wurden vorgelegt.  
Bei 50 °C wurden innerhalb 45 Minuten 29,2 g Dimethylformamid zugetropft.  
Bei 70 °C wurden dann 17,86 g (0,1 mol) 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin-Hydrochlorid portionsweise zugegeben. Anschließend wurde 20 Stunden bei 90 °C gerührt. Es bildete sich eine zähe Masse, die an Rührer und Kolbenwand klebte, und nur partiell in Toluol löslich war.

Nach Abkühlung wurde zu der Mischung 300 g Wasser dosiert, durch Zugabe von 89,6 g Natronlauge 50 % der pH auf 5,0 gestellt und die Toluolphase abgetrennt. Es bildete sich eine schwer trennbare Grenzschicht. Nach Eindampfen der Toluolphase verblieben 15,9 g rohes 2,5-Bis-(dimethylaminomethylenamino)-4,6-dichlorpyrimidin.

Die Wasserphase wurde 3 mal mit je 200 ml Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Phasen eingedampft. Es verblieben 9,8 g einer zweiten, unreineren Fraktion von 2,5-Bis-(dimethylaminomethylenamino)-4,6-dichlorpyrimidin.

250 g Wasser und 5,7 g 85 %ige Phosphorsäure wurden vorgelegt, mit 3,7 g Natronlauge auf pH 4,0 gestellt und die Mischung der beiden Rohprodukte zugegeben. Dann wurde mit 10,5 g Phosphorsäure abermals auf pH 4,0 gestellt. Die Mischung wurde 4 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlung wurde das ausgefallene Produkt abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Es wurden 11,3 g 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin mit einem Gehalt von 83,8 % erhalten. Die Reinausbeute bezogen auf eingesetztes 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin betrug 45,7 %.

Ein analog durchgeführter Versuch unter Verwendung von Chlorbenzol anstatt Toluol führte zu besserer Rührbarkeit der Reaktionsmischung. Nach 3-maliger Extraktion mit Chlorbenzol und analoger Reaktion im

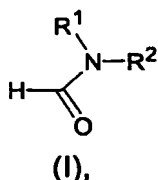
- 11 -

Phosphatpuffer wurden 12,4 g 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin mit einem Gehalt von 78,3 % erhalten. Es stellte sich heraus, dass unvollständig abdestilliertes Chlorbenzol eine partielle Weiterhydrolyse zu 2,5-Diamino-4,6-dichlorpyrimidin bewirkt hatte.

### Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin  
aus 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin bzw. einem Salz desselben,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass

- a) das 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin bzw. dessen Salz oder  
tautomere Formen mit einem Chlorierungsmittel und einem  
Formamid der Formel (I)



wobei

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest bedeuten oder -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-  
für -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- mit n = 4 bis 6 oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- stehen, ohne  
Zusatz eines Lösemittels bei 50 bis 130 °C umgesetzt,

- b) das Reaktionprodukt aus Stufe a) bei 0 bis 100 °C mit Wasser  
umsetzt sowie mit einer anorganischen Base auf einen pH-Wert  
von 1,0 bis 6,0 einstellt  
und

- c) die wässrige Reaktionsmischung aus Stufe b) bei 70 bis 120 °C  
unter Hydrolyse zu 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin  
reagiert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass als Ausgangsprodukt 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin als  
Hemisulfat, Hydrochlorid-Monohydrat oder als wasserfreies  
Hydrochlorid, bevorzugt wasserfreies 2,5-Diamino-4,6-

- 13 -

dihydroxypyrimidin-Hydrochlorid als Rohstoff eingesetzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet,  
5 dass als Chlorierungsmittel ein Reagenz mit der Funktionalität eines Säurechlorids eingesetzt wird, bevorzugt Phosgen, Oxalylchlorid, Chromethylendimethylammoniumchlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid, besonders bevorzugt Phosphoroxychlorid.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass das Amid der Formel (I) in einem vorgelagerten Schritt mit dem Chlorierungsmittel umgesetzt und das 2,5-Diamino-4,6-  
15 dihydroxypyrimidin erst anschließend portionsweise zugegeben wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass N,N-Dimethylformamid, N-Formylpyrrolidin, N-Formylpiperidin oder  
20 N-Formylmorpholin, bevorzugt N,N-Dimethylformamid eingesetzt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass 1,0 bis 5,0 mol Amid der Formel (I) pro mol 2,5-Diamino-4,6-  
25 dihydroxypyrimidin eingesetzt werden.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass 3,0 bis 7,0 mol Chlorierungsmittel pro mol 2,5-Diamino-4,6-  
30 dihydroxypyrimidin eingesetzt werden.

- 14 -

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7,  
dadurch gekennzeichnet, dass der Reaktionsschritt a) in einem  
Temperaturbereich von 70 bis 110 °C erfolgt.
- 5 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass im Schritt b) als anorganische Base eine Base verwendet wird,  
welche lösliche Chloridsalze bildet, bevorzugt eine oder mehrere  
Verbindungen, welche aus der Gruppe Natronlauge, Natriumhydroxid,  
10 Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kalilauge, Kaliumhydroxid,  
Kaliumcarbonat und Kaliumhydrogencarbonat ausgewählt werden.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9,  
dadurch gekennzeichnet,  
15 dass als Base Natronlauge verwendet wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass 2 bis 3 mol der anorganischen Base pro mol Chlorierungsmittel  
20 eingesetzt werden.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass im Schritt b) die partielle Neutralisation bis zu einem pH-Wert von  
2,0 bis 5,0, vorzugsweise 3,0 bis 4,0, erfolgt.  
25
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass das Reaktionsprodukt aus Stufe a) bei 20 bis 60 °C umgesetzt wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die Hydrolyse im Schritt c) bei einer Temperatur von 70-120 °C,

- 15 -

bevorzugt 80 bis 100 °C erfolgt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13,  
dadurch gekennzeichnet,  
5 dass Schritt c) in Abwesenheit eines Lösemittels erfolgt.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die beanspruchte Reaktion ohne Isolierung von  
10 Zwischenprodukten erfolgt, d.h. als Eintopfreaktion.
17. Verwendung des gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 hergestellten 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidins zur Herstellung von Purinderivaten, insbesondere zur Herstellung von pharmazeutischen  
15 Wirkstoffen.
18. Verwendung des gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 hergestellten 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidins zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen, insbesondere für antivirale  
20 Medikamente.
19. Verwendung nach Anspruch 18 zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen zur Behandlung von AIDS.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/000325

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 C07D239/48 C07D239/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 684 236 A (LONZA AG) 29 November 1995 (1995-11-29) cited in the application	1-16
X	the whole document	17-19
A	US 6 552 193 B1 (DALUGE SUSAN MARY ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22) cited in the application	1-16
X	the whole document	17-19
A	DALUGE S M ET AL: "AN EFFICIENT, SCALABLE SYNTHESIS OF THE HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR ZIAGEN (1592U89)" NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, MARCEL DEKKER, ANN HARBOR, MI, US, vol. 19, no. 1/2, 2000, pages 297-327, XP009011555 ISSN: 1525-7770	1-16
X	figures 6,7	17-19

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2005

Date of mailing of the international search report

10/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2005/000325

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0684236	A	29-11-1995	AT 167672 T	15-07-1998
			AT 243200 T	15-07-2003
			CA 2145928 A1	28-10-1995
			CN 1113237 A ,C	13-12-1995
			CN 1259517 A	12-07-2000
			CZ 9501067 A3	15-11-1995
			DE 59502637 D1	30-07-1998
			DE 59510726 D1	24-07-2003
			DK 684236 T3	02-11-1998
			DK 816344 T3	06-10-2003
			EP 0684236 A2	29-11-1995
			EP 0816344 A1	07-01-1998
			ES 2120099 T3	16-10-1998
			ES 2201229 T3	16-03-2004
			FI 952009 A	28-10-1995
			FI 20011433 A	02-07-2001
			HU 219986 B	28-10-2001
			HU 219712 B	28-06-2001
			HU 70700 A2	30-10-1995
			JP 7300466 A	14-11-1995
			NO 951594 A	30-10-1995
			NO 984588 A	30-10-1995
			PL 308394 A1	30-10-1995
			PT 816344 T	31-10-2003
			SK 54195 A3	08-11-1995
			TW 442474 B	23-06-2001
			US 5583226 A	10-12-1996
			US 5663340 A	02-09-1997
			US 5693800 A	02-12-1997
			US 5744601 A	28-04-1998
US 6552193	B1	22-04-2003	AT 192742 T	15-05-2000
			AU 690203 B2	23-04-1998
			AU 1543895 A	21-08-1995
			BR 9506667 A	16-09-1997
			CA 2182105 A1	10-08-1995
			CN 1388123 A ,C	01-01-2003
			CN 1139924 A ,C	08-01-1997
			DE 69516847 D1	15-06-2000
			DE 69516847 T2	26-10-2000
			DK 741710 T3	14-08-2000
			EP 0741710 A1	13-11-1996
			ES 2148486 T3	16-10-2000
			FI 963070 A	02-08-1996
			WO 9521161 A1	10-08-1995
			GR 3033850 T3	31-10-2000
			HK 1004087 A1	27-10-2000
			HU 75300 A2	28-05-1997
			IL 112539 A	31-08-2000
			JP 9508412 T	26-08-1997
			NO 963239 A	02-10-1996
			NZ 278948 A	26-01-1998
			PL 315713 A1	25-11-1996
			PT 741710 T	29-09-2000
			RU 2140913 C1	10-11-1999
			SG 47918 A1	17-04-1998
			SI 741710 T1	31-08-2000
			TW 390877 B	21-05-2000

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000325

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6552193	B1	US 2002173649 A1	21-11-2002
		US 2003187263 A1	02-10-2003
		US 6448403 B1	10-09-2002
		US 5917041 A	29-06-1999
		US 6087501 A	11-07-2000
		US 5917042 A	29-06-1999
		US 6555687 B1	29-04-2003
		ZA 9500884 A	05-08-1996
<hr/>			

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000325

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D239/48 C07D239/54

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 684 236 A (LONZA AG) 29. November 1995 (1995-11-29) in der Anmeldung erwähnt	1-16
X	das ganze Dokument	17-19
A	US 6 552 193 B1 (DALUGE SUSAN MARY ET AL) 22. April 2003 (2003-04-22) in der Anmeldung erwähnt	1-16
X	das ganze Dokument	17-19
A	DALUGE S M ET AL: "AN EFFICIENT, SCALABLE SYNTHESIS OF THE HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR ZIAGEN (1592U89)" NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, MARCEL DEKKER, ANN HARBOR, MI, US, Bd. 19, Nr. 1/2, 2000, Seiten 297-327, XP009011555 ISSN: 1525-7770	1-16
X	Abbildungen 6,7	17-19



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. April 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000325

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0684236	A	29-11-1995	AT 167672 T	15-07-1998
			AT 243200 T	15-07-2003
			CA 2145928 A1	28-10-1995
			CN 1113237 A ,C	13-12-1995
			CN 1259517 A	12-07-2000
			CZ 9501067 A3	15-11-1995
			DE 59502637 D1	30-07-1998
			DE 59510726 D1	24-07-2003
			DK 684236 T3	02-11-1998
			DK 816344 T3	06-10-2003
			EP 0684236 A2	29-11-1995
			EP 0816344 A1	07-01-1998
			ES 2120099 T3	16-10-1998
			ES 2201229 T3	16-03-2004
			FI 952009 A	28-10-1995
			FI 20011433 A	02-07-2001
			HU 219986 B	28-10-2001
			HU 219712 B	28-06-2001
			HU 70700 A2	30-10-1995
			JP 7300466 A	14-11-1995
			NO 951594 A	30-10-1995
			NO 984588 A	30-10-1995
			PL 308394 A1	30-10-1995
			PT 816344 T	31-10-2003
			SK 54195 A3	08-11-1995
			TW 442474 B	23-06-2001
			US 5583226 A	10-12-1996
			US 5663340 A	02-09-1997
			US 5693800 A	02-12-1997
			US 5744601 A	28-04-1998
US 6552193	B1	22-04-2003	AT 192742 T	15-05-2000
			AU 690203 B2	23-04-1998
			AU 1543895 A	21-08-1995
			BR 9506667 A	16-09-1997
			CA 2182105 A1	10-08-1995
			CN 1388123 A ,C	01-01-2003
			CN 1139924 A ,C	08-01-1997
			DE 69516847 D1	15-06-2000
			DE 69516847 T2	26-10-2000
			DK 741710 T3	14-08-2000
			EP 0741710 A1	13-11-1996
			ES 2148486 T3	16-10-2000
			FI 963070 A	02-08-1996
			WO 9521161 A1	10-08-1995
			GR 3033850 T3	31-10-2000
			HK 1004087 A1	27-10-2000
			HU 75300 A2	28-05-1997
			IL 112539 A	31-08-2000
			JP 9508412 T	26-08-1997
			NO 963239 A	02-10-1996
			NZ 278948 A	26-01-1998
			PL 315713 A1	25-11-1996
			PT 741710 T	29-09-2000
			RU 2140913 C1	10-11-1999
			SG 47918 A1	17-04-1998
			SI 741710 T1	31-08-2000
			TW 390877 B	21-05-2000

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000325

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6552193 B1		US 2002173649 A1	21-11-2002
		US 2003187263 A1	02-10-2003
		US 6448403 B1	10-09-2002
		US 5917041 A	29-06-1999
		US 6087501 A	11-07-2000
		US 5917042 A	29-06-1999
		US 6555687 B1	29-04-2003
		ZA 9500884 A	05-08-1996
<hr/>			